

Kurt H. Bauer · Karl-Heinz Frömming · Claus Führer

4. durchgesehene Auflage 1993

Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

188 Kapitel 7 Biopharmazie

Ein für den Arzneimittelhersteller besonders wichtiger Parameter ist die Bioverfügbarkeit (s. Abschn. 4) deren Beeinflussungsmöglichkeiten und besonders nach peroraler Verabreichung untersucht worden.

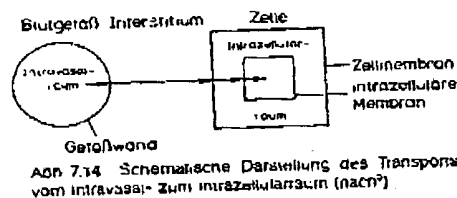
2. Anatomische und physiologische Betrachtungen der Applikationsorte

Selbst bei einer intravasalen, z. B. intravenösen oder intraarteriellen Verabreichung, muß der Wirkstoff meist Membranen passieren, um an den Ort der Wirkung – die Biophase – zu gelangen (s. Abb. 7.14). Die meisten Arzneimittel werden jedoch extravasal, also außerhalb eines Blut- oder Lymphgefäßes, verabreicht, obwohl eine systemische Wirkung beabsichtigt ist. Folglich muß der Wirkstoff vor Erreichen des Blutkreislaufes durch weitere Membranen diffundieren. Der Wirkstofftransport bei der peroralen Resorption über das lymphatische System spielt eine untergeordnete Rolle; Beispiele sind die Vitamine A und D.

Zum Verständnis des biopharmazeutischen Verhaltens von Wirkstoffen ist die Kenntnis einiger anatomischer und physiologischer Gegebenheiten des Applikationsortes unerlässlich. Neben Muskeln, Haut, Nase, Vagina oder Lunge ist der Gastrointestinaltrakt der bevorzugte Resorptionsbereich für Wirkstoffe.

2.1 Der Gastrointestinaltrakt

Die verschiedenen Bereiche des Gastrointestinaltraktes zeichnen sich als Folge der anatomischen und physiologischen Eigenschaften (s. Abb. 7.15) durch unterschiedliches Resorptionsverhalten aus.



2.1.1 Die Mundhöhle

Die Mundschleimhaut ist wegen ihrer guten Durchblutung ein geeignetes Resorptionsorgan. Bei der oralen Resorption läßt sich der First-Pass-Effekt umgehen (s. Abschn. 4.2.5). Nachteil ist die kleine Resorptionsfläche, so daß nur niedrig dosierte Wirkstoffe für diese Verabreichung geeignet sind (s. Buccal-, Sublingual-tabletten, Kap. 14, Abschn. 4.2).

2.1.2 Magen, Dünn- und Dickdarm

Für die meisten Wirkstoffe ist die Resorption aus dem Magen wegen der kleinen Resorptionsfläche und der Bedeckung der Epithelzellen mit einer Schleimschicht gering. Für den Resorptions-eintritt aus den anschließenden Dünndarmabschnitten ist jedoch die Verweilzeit des Arzneimittels im Magen von Bedeutung.

Die Magenentleerung erfolgt portionsweise durch kräftige Peristaltik bei gleichzeitiger Erschlaffung der Pylorusmuskulatur. Die Geschwindigkeit wird kontrolliert durch

- den Füllungsgrad des Magens, (Mit steigender Magenfülle nimmt die Peristaltik zu. So wandern nach Nahrungsaufnahme peristaltische Kontraktionen im Abstand von 20 s im Magen in Richtung auf den Pylorus und sorgen für eine Durchmischung des Inhalts.)
- die Zusammensetzung des Mageninhalts,
- den Füllungsgrad, den pH-Wert und die osmotischen Bedingungen in den oberen Dünndarmabschnitten.

Der Nüchtern-pH-Wert des Mageninhalts von pH 1 bis 3 kann nach Nahrungsaufnahme bis über pH 6 steigen. Bei den meisten Personen ist der Magen-pH-Wert nur zwischen Mitternacht und Frühstück, sowie während kurzer Perioden zwischen den Tagesmahlzeiten niedrig.

Die Angaben über die Verweilzeit von Arzneimitteln im Magen schwanken stark. Flüssige Darreichungsformen und kleinere Partikel, wie Partikel, werden schneller entleert als Tabletten. Für Flüssigkeiten werden Halbwertszeiten zwischen 10 und 50 min angegeben. Für nichtzerfallende Tabletten liegen die berichteten Werte zwischen 0,5 und mehr als 7 h.

2.1.2 Stomach, Small Intestine and Large Intestine

For most active ingredients, the resorption from the stomach is low because of the small resorption surface area and the covering of the epithelial cells with a mucosal layer. For the entry of the resorption from the subsequent small intestine sections, however, the dwell time of the pharmaceutical agent in the stomach is important.

The emptying of the stomach is carried out in portions by vigorous peristalsis with simultaneous relaxing of the pyloric muscles. The speed is controlled by

- the fullness level of the stomach (with increasing fullness of the stomach, the peristalsis increases. Thus, after food intake, peristaltic contractions travel at intervals of 20 seconds in the stomach in the direction toward the pylorus and ensure a thorough mixing of the contents)
- the make-up of the contents of the stomach
- the fullness level, the pH and the osmotic conditions in the upper small intestine sections.

The pH of 1 to 3 of the stomach contents when the stomach is empty can increase to a pH of over 6 after food intake. With most individuals, the pH of the stomach is low only between midnight and breakfast, as well as during short periods between the daily meals.

The information on the dwell time of pharmaceutical agents in the stomach fluctuates greatly. Liquid forms of dispensing and smaller particles, such as pellets, are more quickly evacuated than tablets. For liquids, half-lives between 10 and 50 minutes are indicated. For non-dissolving tablets, the reported values lie between 0.5 and more than 7 hours.